

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

232

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Aron EPSTEIN

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 13 Septembre 1914, à Alexandrie (Egypte).

**Considérations sur les
Traitements de la Ménopause**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Aron EPSTEIN

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 13 Septembre 1914, à Alexandrie (Egypte).

Considérations sur les Traitements de la Ménopause

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
»	PIESSINGER.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	LAIGNEL-LAVASTIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIE.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHTER	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique Médicale.
BRULE	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
DUVOIR	
GASTINEL	
HUGUENIN	
LAROCHE (Guy)	
LIAN	Clinique Obstétricale.
MOREAU	
PIEDELIEVRE	
SEZARY	

MM.	
BASSET	Clinique Chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
DE GAUDART D'ALLAINES	
LEVEUF	
MOULONGUET	
MOURE	Clinique Obstétricale.
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	Clinique Obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage affectueux de profonde reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin à l'Hôpital Sainte-Anne
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de pré-
sider cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a toujours honoré de sa bienveillante
attention.*

*Il est pour nous à la fois un maître et un guide,
à qui nous restons profondément attaché.*

*En témoignage de notre très vive et respec-
tueuse reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR JEAN LEVESQUE
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Faible témoignage de notre gratitude, pour son
fructueux enseignement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

HOPITAUX DE MONTPELLIER :

M. LE PROFESSEUR GIRAUD
M. LE PROFESSEUR BOULET

HOPITAUX DE PARIS :

Stage :

M. LE PROFESSEUR RATHERY
M. LE DOCTEUR BAUMGARTNER
M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN
M. LE DOCTEUR AZÉRAD
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
M. LE PROFESSEUR GOUGEROT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA

Externat :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. LEVEUF
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. BERNARD

M. LE DOCTEUR J. LEVESQUE
M. LE DOCTEUR G. DREYFUS

INTRODUCTION

Nous nous proposons dans ce travail d'examiner les différentes thérapeutiques des troubles survenant à la ménopause, leur conduite et leur efficacité.

Les recherches de ces dernières années ont précisé le traitement endocrinien de la ménopause, le seul vraiment étiologique. C'est à lui que nous consacrons la plus large partie de cette étude.

Pour comprendre l'action des différentes hormones, il importe tout d'abord de rappeler les modifications de la physiologie des sécrétions endocriniennes au moment de la ménopause, et principalement celles de l'hypophyse.

C'est sous la direction de notre maître, M. Gilbert-Dreyfus, que nous avons suivi les malades dont nous rapportons les observations, et que nous avons relevé les particularités qui constituent l'originalité de ce travail.

RAPPEL SYMPTOMATOLOGIQUE

Au point de vue symptomatique, la ménopause n'est pas seulement constituée par l'arrêt des menstruations. Cette aménorrhée s'accompagne d'un ensemble de manifestations dues à un complexe endocrino-sympathique, à l'origine duquel l'insuffisance ovarienne semble loin d'être seule en cause.

Ces manifestations vont pouvoir revêtir les aspects les plus polymorphes.

La ménopause peut être *spontanée ou provoquée*.

I. — La ménopause spontanée est une « étape physiologique de la vie génitale féminine ».

— Elle survient à un âge variable suivant les climats, les familles, et les sujets. En moyenne entre 43 et 52 ans.

— Les troubles qu'elle engendre, s'installent progressivement. Les premiers symptômes apparaissent souvent durant les mois qui précèdent l'arrêt définitif des règles.

Ils durent en moyenne trois à cinq ans (Hawkinson).

II. — La ménopause artificielle, provoquée par la radiothérapie ou par l'ablation sanglante des ovaires, se caractérise par une brutale suppression des fonctions génitales, et un déséquilibre subit du système endocrino-sympathique.

— L'apparition des premiers symptômes fonctionnels se fait en moyenne deux à sept mois après l'intervention (Guy Laroche, Hawkinson).

— D'autres fois l'évolution se fait en deux temps : une ménopause initiale succède à l'opération, et de nombreuses

années plus tard, vers 45 ans, s'installe toute une série de troubles caractéristiques du « retour d'âge ».

— Après la castration, surtout si elle a été pratiquée chez des femmes jeunes, les troubles sont plus intenses et plus prolongés que dans la ménopause spontanée.

Ces particularités mises à part, les signes pouvant être attribués à la ménopause, sont les mêmes, qu'elle soit spontanée ou artificielle.

L'arrêt définitif des règles est précédé le plus souvent, de modifications des règles portant, tant sur leur rythme, que sur leur durée et leur abondance, aussi bien dans le sens d'une augmentation que d'une diminution. Ces variations, en général, ne peuvent pas être prévues d'une période menstruelle à la suivante.

Les pertes sanguines peuvent être considérables, appelant une sanction thérapeutique parfois urgente.

Tous ces troubles sont inconstants, et la ménopause peut s'installer sans être précédée d'aucune modification des règles.

C'est surtout après l'arrêt définitif des menstruations, que s'installent les signes spécifiques de la ménopause.

L'instabilité vaso-motrice est le trouble principal de cette période.

La *bouffée de chaleur* avec transpiration en est le symptôme le plus important, tant par son apparition précoce, que par sa constance (95,2 % des malades dans la statistique de Hawkinson).

D'autres signes font habituellement cortège avec ces vagues vaso-dilatatrices ; ce sont : la céphalée occipito-frontale, parfois extrêmement intense ; des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, des palpitations, des fourmillements aux extrémités, avec acroparesthésie. On voit également survenir des troubles hépatiques, avec urticaire, dus probablement à une congestion de cet organe. Tous ces maux sont d'autant plus pénibles à supporter qu'ils se manifestent tous les jours sans répit.

La *tachycardie* est très communément observée. Elle est légère, le pouls bat à 90 ou 100 pulsations par minute. Elle se manifeste surtout à l'émotion, à l'effort. Il s'agit plus d'une instabilité du rythme cardiaque que d'une tachycardie vraie.

La *pression artérielle* est également élevée. L'existence d'une hypertension, entité morbide propre à la ménopause, est très discutée. Les femmes à la ménopause sont évidemment à un âge où les troubles artériels et rénaux sont fréquents ; et c'est également à cet âge qu'apparaissent les hypertensions dites essentielles. Il semble cependant qu'il existe une hypertension de la ménopause. Elle est très variable d'un jour à l'autre, suivant les fatigues et les émotions. Elle peut se greffer sur une hypertension antérieure ou insipiens. En général, ces poussées aiguës hypertensives sont bénignes, cèdent au traitement et disparaissent. Dans d'autres cas, au contraire, elles risquent de déclencher des phénomènes d'insuffisance cardiaque ou rénale. Leur pronostic dépend surtout de l'état du système cardio-vasculaire.

Tous ces troubles vasculaires évoluent sur un terrain un peu particulier, où l'on voit sur un fond de dépression, d'asthénie (Vignes), prendre place une instabilité considérable du caractère avec hyperémotivité, pleurs et insomnies, dus probablement à l'hypersympathicotonie. Sans parler des véritables névroses à la genèse desquelles l'élément psychologique n'est sans doute pas étranger.

Il faut compter aussi avec les *troubles locaux* : prurit périnéal et kraurosis de la vulve. Ce sont là peut-être les deux seuls symptômes « qui paraissent dépendre directement du déficit de la folliculine » (Guy Laroche et Bompard).

La *nutrition générale* est fréquemment troublée au cours de la ménopause. Sans parler de la possibilité d'apparition d'un diabète (Bouchard) ou d'une goutte (Marañon), on sait la tendance à l'obésité des femmes ménopausées. Celle-ci s'accompagne souvent de cellulite.

Il existe également un *amaigrissement climatérique*.

Certaines femmes se plaignent de douleurs erratiques, névralgiques, siégeant souvent aux jointures, qui paraissent bien dues à la ménopause et qui disparaissent quand on traite leur état endocrinien. Il faut les distinguer des douleurs provoquées par un rhumatisme vrai qui peut être aggravé par la ménopause et qui ne cède que partiellement à la thérapeutique endocrine.

D'autres modifications peuvent exister, portant sur la voix, le système pileux, les extrémités.

Ces faits nous rapprochent des syndromes endocriniens thyroïdiens, surrénaux ou hypophysaires qui peuvent co-exister avec la ménopause et sur le mécanisme desquels nous aurons l'occasion de revenir.

Il faut insister, en terminant cette étude symptomatique, sur un fait sur lequel notre maître M. Gilbert-Dreyfus a attiré l'attention : l'ensemble des signes, constitué essentiellement par les troubles vaso-moteurs et nerveux, au lieu de se manifester d'une façon continue, apparaît seulement pendant quelques jours par mois, et tous les mois aux mêmes dates environ ; cela se voit surtout au cours de la ménopause artificielle et même parfois dans la ménopause naturelle.

D'autres fois, alors que pendant tout le mois les signes sont atténués, ils se trouvent exacerbés pendant ces mêmes dates du mois. Dans l'un comme dans l'autre cas, en même temps que les manifestations nerveuses, on voit souvent apparaître à ces dates fixes un gonflement mammaire et une pesanteur lombo-pelvienne ; l'ensemble réalisant de véritables poussées pseudo-menstruelles dont le tableau clinique rappelle en miniature celui de l'*hyperfolliculinémie* de la période génitale. Ces faits prouvent que même après l'arrêt définitif des règles il peut persister un *cycle menstruel*.

Nous aurons l'occasion de revenir sur l'importance et la signification du caractère cyclique de ces manifestations et sur leur ressemblance avec les signes d'*hyperfolliculinie*.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La physiologie permet dans une certaine mesure d'interpréter les symptômes de la ménopause, et d'expliquer leur thérapeutique.

On admet aujourd'hui que le fonctionnement des glandes génitales est réglé par l'hypophyse qui sécrète au moins deux *gonado-stimulines*, A et B.

La *puberté* survient lorsque débute l'activité ovarienne. Il semble qu'il se produise alors au niveau de l'hypophyse des modifications de la sécrétion des gonado-stimulines telles, qu'elles déclenchent l'activité ovarienne.

A partir de ce moment, les sécrétions ovariennes sont rythmées par les sécrétions hypophysaires : « l'ovaire est entraîné et dirigé par l'hypophyse ». Cette hypothèse, pour être séduisante, n'est nullement démontrée, et il est permis de se demander si ce ne sont pas les modifications ovariennes qui sont primitives.

Au cours de la *période d'activité génitale* de la femme, on peut concevoir (Hitschmann et Adler, R. Meyer, Schröder, Labhart, etc...) le cycle menstruel de la façon suivante : dès la fin de la menstruation, l'hypophyse sécrète la gonado-stimuline A qui excite la fonction ovarienne, fait sécréter la *folliculine* et détermine la formation du follicule de de Graaf et la ponte ovulaire qui se produit vers le douzième ou quinzième jour qui précède les règles à venir.

Au moment de la libération de l'ovule, l'hypophyse sécrète de moins en moins de gonado-stimuline A, mais produit de plus en plus de gonado-stimuline B, laquelle va déterminer la formation du corps jaune et de la *lutéine*. Lorsque le corps jaune éclate, la menstruation se produit, à moins que la fécondation ayant eu lieu, le corps jaune

poursuivant son évolution, et devenant corps jaune de grossesse, la menstruation ne se produit plus.

D'une façon schématique, normalement, chez une femme régulièrement réglée, tout se passe comme si, sous l'action de la gonado-stimuline A, la sécrétion de folliculine augmentant progressivement du premier au quinzième jour, arrêta la production de cette stimuline.

L'hypophyse donnant alors issue à la gonado-stimuline B, qui augmentant progressivement la sécrétion de lutéine du quinzième jour au jour où surviennent les règles, est elle-même freinée par cette hormone.

Mais ces inter-réactions n'existent pas seulement entre l'hypophyse et l'ovaire. Il y a un véritable concert glandulaire de l'organisme, avec des résonnances thyroïdiennes, surrénales, hépatiques ; bref des réactions de tous les organes et de toutes les glandes à sécrétions internes, et du système nerveux végétatif.

Nous ne connaissons pas toutes ces résonnances mais quelques-unes seulement :

La thyroïdienne par exemple : dès qu'il y a un phénomène utéro-ovarien, le corps thyroïde s'hypertrophie. Il en est ainsi chez certaines femmes aux périodes menstruelles, ou pendant la grossesse, ou à la ménopause.

Le gonflement mammaire, et l'hyperémotivité qui surviennent parfois aux périodes prémenstruelles, sont également bien connus.

Il y a donc chez la femme tout un concert glandulaire qui doit rester harmonieux.

Quand survient la *ménopause*, des dérèglages multiples se produisent.

Dans la *ménopause artificielle*, il est hors de doute que le *primum movens* est la suppression des ovaires. L'hypophyse continue à agir et, malgré la sécrétion prolanique, l'ovaire absent ne répond plus.

Mais dans la *ménopause spontanée* il est permis de se demander si le dérèglement ovarien est primitif, ou s'il n'est pas conditionné par des perturbations de la sécrétion hypophysaire, comme nous l'avons vu à la puberté.

Quel que soit le début au point de vue clinique, d'après Zondek au cours de la ménopause, on peut distinguer *trois phases* :

I. *La première*, plutôt préménopausique, est caractérisée par des poussées d'hyperfolliculinie. La folliculine est dix ou vingt fois (Zondek) supérieure à la normale. La sécrétion ovarienne se produit encore, mais elle est irrégulière et paroxystique.

L'utérus se montre augmenté de volume et plus mou que normalement.

C'est cette phase qui se traduit par les hémorragies précédant si souvent la cessation des règles.

Il est possible que ces poussées d'hyperfolliculinie soient déclanchées par des poussées d'hypersécrétion des gonado-stimulines ; mais rien ne vient démontrer que les modifications des sécrétions hypophysaires soient primitives.

Quoi qu'il en soit, inversement à ce qui se produit au cours de la puberté, où l'ovaire se mettait en harmonie avec l'hypophyse, et commençait à fonctionner, l'ovaire à la ménopause cesse d'être en harmonie avec l'hypophyse et cesse de sécréter ses hormones.

II. Cette disparition des sécrétions ovariennes caractérise la *deuxième phase* de Zondek. Il est vraisemblable que c'est la dernière poussée de gonado-stimulines qui épuise l'ovaire, mais rien ne le prouve.

III. *La troisième phase* est marquée par une ascension considérable de la courbe des hormones gonadotropes mesurées dans les urines (Zondek, Evans). Elle porte essentiellement sur l'hormone gonadotrope A ; elle est absolument constante chez toutes les ménopausées ; elle est d'autant plus importante que la mort physiologique des ovaires est plus complète ; elle peut se prolonger pendant tout le reste de la vie.

L'importance de cette hypersécrétion des gonado-stimulines vient du fait qu'on y a vu le témoin d'une hypersécrétion générale des hormones hypophysaires.

On ne peut fonder cette hypothèse que sur des faits d'ordre clinique, qui pour exceptionnels qu'ils soient n'en sont pas moins éloquents.

A) — C'est ainsi que dans certains cas, on voit des symptômes au cours de la ménopause, se grouper en des tableaux bien définis, qui rappellent irrésistiblement :

— Celui de la maladie de Cushing, qui est une hyperhypophysie à manifestations glandulaires multiples.

— Ou celui de l'acromégalie.

— Ou bien encore, réalisant une combinaison de ces deux syndromes, où l'hyperbasophilie et l'hyperéosinophilie hypophysaire se trouvent associées. C'est ainsi que l'hypertension pléthorique, l'obésité à tendance hydrolipomateuse et à topographie tronculaire, l'altération de la voix et du système pileux, se trouvent associés à une hypertrophie du nez, des lèvres, de la langue, des mains, des pieds.

B) — D'autre part on voit parfois, au cours de la ménopause, s'installer : soit le plus souvent, des hyperthyroïdies manifestes, avec augmentation du métabolisme de base, qui ne diffèrent en rien des thyrotoxicoses habituelles ; soit plus rarement, des hypothyroïdies, réalisant un myxœdème absolument typique avec abaissement du métabolisme de base.

Ces faits soulèvent l'important problème de l'existence d'une maladie de Basedow ou d'un myxœdème d'origine hypophysaire. On ne saurait trancher ici cette question. Mais la coexistence des manifestations thyroïdiennes avec l'installation de la ménopause, permet dans ces conditions de suspecter une origine hypophysaire.

Encore reste-t-il à expliquer les hypothyroïdies : On a soulevé l'hypothèse « qu'en raison de prédispositions individuelles, ou d'un épuisement des glandes sollicitées à l'excès, on voit le retentissement se faire dans le sens d'un hypo-fonctionnement » (Guy Laroche).

C) — Dans le même ordre d'idées, on a observé des syndromes génito-surrénaux de la ménopause, donnant le ta-

bleau complet du virilisme surrénal. On peut penser à une hypersécrétion de la cortico-stimuline.

En rapprochant ces observations particulièrement démonstratives des signes de la ménopause tels qu'ils se présentent habituellement en clinique, on pourrait expliquer certaines manifestations endocrino-sympathiques qui s'apparentent aux signes d'hypersécrétion hypophysaire telles que :

- les céphalées plus ou moins acromégaloïdes ;
- l'hypertension avec pléthore ;
- l'augmentation rapide du poids ;
- l'hydrolipomatose ;
- une tendance asthénique et dépressive.

Et de même on pourrait attribuer à la thyro-stimuline l'habitus hyperthyroïdien de certaines ménopausées dont les troubles neuro-vasculaires s'apparentent à ceux de la série basedowienne.

Ce serait l'hypersécrétion de surrénalo-stimuline qui conférerait à certaines femmes un aspect vaguement masculin.

Tous ces faits permettraient de supposer que la plupart des troubles de la ménopause sont dus à une hypersécrétion hypophysaire qui prédomine dans certains cas sur l'une quelconque des stimulines.

Ainsi conçus au point de vue physiologique, les troubles de la ménopause semblent constituer un tout bien homogène dépendant essentiellement de l'hypophyse.

Une telle hypothèse, comme on le verra, comporte des conséquences thérapeutiques extrêmement intéressantes.

Sans vouloir dénier à l'hypophyse une place essentielle, il faut signaler deux faits auxquels, avec notre maître M. Gilbert-Dreyfus, nous attachons une grande importance :

I. — Après la suppression physiologique des ovaires, les hormones ovariennes devraient disparaître de l'écono-

mie. Ceci est vrai pour la lutéine qu'on ne peut plus mettre en évidence dans l'organisme après la ménopause. Il n'en est pas de même pour la folliculine. Au cours de la ménopause, surtout chez les femmes castrées, on constate souvent qu'une sécrétion relativement abondante de folliculine survit à la suppression des règles. On peut trouver chez les femmes castrées en moyenne 20 U.R. de corps œstrogènes (dans 28 % des cas pour G. Laroche, Simonnet et Bompart), parfois même 50 et 100 U.R. dans les urines. (On sait qu'à la période d'activité génitale, la folliculinurie est de 10 à 30 U.R. le quatrième ou cinquième jour, et de 100 U.R. le quinzième jour du cycle.)

Ces notions peuvent être rapprochées des constatations cliniques dont nous parlions plus haut ; à savoir la constatation chez certaines femmes castrées, d'un cycle menstruel. Ces poussées pseudo-menstruelles peuvent être considérées comme étant sous la dépendance de paroxysmes sécrétoires hypophysaires. Mais leur ressemblance, en plus atténué cependant, avec les syndromes hyperfolliculiniques de la période d'activité génitale, nous font supposer qu'elles sont dues à des paroxysmes de cette folliculine (dont on ne connaît pas l'origine). Aucun dosage n'a été fait pour confirmer cette hypothèse. Il faut cependant la retenir, parce qu'elle permet d'expliquer pourquoi les femmes présentant de telles poussées tolèrent mal l'administration de folliculine à petites doses, et sont bien améliorées par la lutéine.

En tous les cas, cette folliculinie est un fait curieux et paradoxal (qui plaide en faveur de la thèse de Séguy sur la non spécificité hormonale de la folliculine). Il nous fait entrevoir la complexité des phénomènes et le défaut d'une schématisation trop poussée.

II. — Le second fait nous conduit à ces mêmes conclusions. Le complexe symptomatique de la ménopause qui, comme nous l'avons vu, semble réaliser un bloc homogène, dépendant de l'hypophyse, peut se trouver dissocié sous l'influence d'une thérapeutique donnée. Par exemple, l'administration de folliculine fait totalement disparaître les bouffées de chaleur, mais aggrave la nervosité et l'insomnie, ou déclanche une poussée mammaire congestive. Ailleurs les

injections de lutéine calment les palpitations, ramènent le sommeil, mais laissent persister les bouffées de chaleur, ou bien transforment un état d'excitation en dépression psychique.

Ces deux faits nous montrent combien nos connaissances de la physiologie de la ménopause sont imparfaites.

Si la physiologie nous permet parfois des déductions thérapeutiques efficaces, le plus souvent on est obligé de procéder empiriquement, et ce n'est que par tâtonnements que l'on arrive à administrer la médication appropriée.

OBSERVATIONS

I. — R..., 55 ans. Ménopause spontanée, apparue il y a trois ans, précédée de quelques bouffées de chaleur. Elle consulte pour : bouffées de chaleur, avec sueurs deux à trois fois par heure, asthénie intense, sensation de lourdeur et d'assoupissement dans la journée, étourdissements, nervosité et insomnies, apparus presque immédiatement après la suppression des règles, d'une façon continue sans aucun rythme. Plus tard se sont installées des douleurs aux jointures. Tous les appareils sont normaux. T.A. 16-10, pàuls à 80, R.O.C. : inchangée, pas de Schwosteck.

On lui donne 2 mgr. de benzoate de dihydro-folliculine, soit 20.000 U.I. par mois, à raison de 2 injections de 1 mgr. à 8 jours d'intervalle. Dès la deuxième injection tous les signes se sont améliorés : les bouffées de chaleur ont disparu, elle est beaucoup plus éveillée dans la journée, et dort la nuit. Les douleurs aux jointures ont été réduites. Cette amélioration se maintient depuis plusieurs mois. Un régime pauvre en hydrates de carbone et en sel a produit un amaigrissement de 7 kgr. qui, associé à la folliculine, a transformé l'état général de cette femme. T.A. 14-10.

Conclusion : Cette observation nous montre l'efficacité d'une bonne diététique associée à un traitement folliculinique.

II. — V..., 50 ans. Ménopause spontanée. Aménorrhée une année, après laquelle survient une menstruation qui dure quatre ou cinq jours. C'est après cette menstruation que s'est installé un syndrome ménopausique du type asthénique sans signes d'hypothyroïdie : fatigue intense, assoupissement, et surtout céphalées atroces, irréductibles. Pas de nervosité, peu de bouffées de chaleur. T.A. 14,5-9, pouls à 76, R.O.C. normal. Tous les autres appareils sont normaux.

On lui administre 2 mgr. de folliculine par mois en deux injections à huit jours d'intervalle. Huit jours après la première injection, les maux de tête ont complètement disparu, elle a un meilleur état général, l'asthénie est beaucoup moins intense. Après la deuxième injection elle a eu des douleurs lombaires pas très intenses qui ne semblent pas indiquer une modification de la thérapeutique. Le traitement est continué et l'amélioration se maintient.

Conclusion : En dehors de l'intérêt thérapeutique, cette malade est instructive par la menstruation qui survient une année après

l'aménorrhée. Elle met en évidence la deuxième phase de Zondek, d'hyperactivité ovarienne : l'ovaire est plus ou moins épuisé, mais n'est pas complètement supprimé, sans qu'apparaisse une réaction hyperhypophysaire (aucun trouble n'existe en effet). Après une année, l'hyperactivité hypophysaire survient, et suffit à exciter les fonctions ovariennes pour déclencher une menstruation. Mais les hormones génitales sont insuffisantes pour bloquer l'hypophyse ; l'hyperhypophysie subsiste donc et tous les troubles de la ménopause surviennent.

III. — P. M..., 42 ans. Il y a neuf ans, ablation à huit mois de distance des deux ovaires, à la suite de deux grossesses tubaires successives. On laisse un moignon du second ovaire. Elle continue à être réglée, cependant la durée de la menstruation décroît progressivement ; et il y a sept ans, arrêt complet des règles.

Pendant les deux années qui suivent, elle présente tous les mois pendant huit jours des équivalents menstruels : gonflement mammaire, douleurs lombaires, nervosité, mais sans menstruation.

Il y a cinq ans, apparition de bouffées de chaleur qui se manifestent seulement en même temps que les équivalents. Bientôt les équivalents disparaissent, les bouffées de chaleur deviennent continues, trois ou quatre fois par heure, et s'accompagnent de céphalées intenses, irréductibles, avec nervosité et insomnies. T.A. 15-9, R.O.C. normal, cœur normal, pas de Schwosteck, tous les autres appareils sont normaux.

La folliculine à doses substitutives (1 mgr. par mois) améliore uniquement les bouffées de chaleur, mais n'a pas d'effet sur les céphalées et les autres troubles.

On essaye de provoquer une hypophyso-freination par le diéthylstilbœstrol à 5 mgr. par jour. Bouffées de chaleur et céphalées disparaissent, mais la malade se plaint de nausées, vomissements (dus à la toxicité du produit). On arrête le traitement, les troubles réapparaissent quinze jours après. On essaye de ne donner que des doses substitutives (1 mgr. par jour), l'action ne se manifeste qu'après cinq ou six jours et très peu marquée sur les bouffées de chaleur. Pas d'action sur les céphalées.

On administre alors 10 mgr. par semaine, en deux fois ; l'amélioration survient et se maintient.

Conclusion : La folliculine dissocie le syndrome en améliorant les bouffées de chaleur, sans avoir d'action sur les céphalées.

Le diéthylstilbœstrol exerce une action comparable à celle de la folliculine ; c'est un corps toxique.

IV. — B..., 44 ans. Hystérectomie totale il y a cinq ans, à la suite de quoi on prescrit avant l'apparition des troubles, 15 mgr. de folliculine par mois, en trois injections, à huit jours d'intervalle.

Pas de bouffées de chaleur, mais elle se plaint d'insomnies et de céphalées. T.A. 15-9, cœur normal. Tous les autres appareils sont normaux.

On essaye d'espacer les injections, mais vers le onzième ou douzième jour apparaissent les bouffées de chaleur. On diminue alors les doses de folliculine : 3 mgr. par mois en trois fois à dix jours d'intervalle. Les bouffées de chaleur deviennent intenses, alors que les signes nerveux s'amendent. La lutéine à petites doses (2 mgr. par mois) produit un grand calme, un sommeil tranquille mais des bouffées de chaleur très fréquentes. L'acétate de testostérone donné à raison de 20 mgr. par mois produit le même effet. On est obligé de revenir aux fortes doses de folliculine qui seules calment les bouffées, et d'y associer des sédatifs (barbituriques) et des cures de calcium intra-veineux, pour obtenir la sédation des signes nerveux que la folliculine exagère.

Conclusion : On constate ici nettement l'inefficacité de la thérapeutique substitutive, d'une part, et d'autre part, la dissociation que produit le traitement : par la folliculine à fortes doses on obtient une sédation des bouffées, et une exagération des signes nerveux.

par la folliculine à petites doses, la lutéine ou le testostérone, la sédation des signes nerveux, et l'exagération des bouffées de chaleur.

V. — H..., 51 ans. Ménopause naturelle survenue il y a douze ans. Se plaint de céphalées, asthénie, nervosité, insomnies, polakiurie. Peu de bouffées de chaleur. Tous ces troubles, presque inexistantes pendant tout le mois, sont surtout intenses et gênants pendant les huit jours qui précèdent la date éventuelle des règles (la malade ayant toujours été très régulièrement réglée aux environs du 1^{er} de chaque mois). T.A. 24-15. Elle était déjà à 18-13 avant sa ménopause. Pouls à 80, R.O.C. normal, les autres appareils sont normaux.

Traitée d'abord par des sédatifs et des toni-cardiaques, son état général s'améliore. T.A. 19-13. Mais les troubles rythmiques persistent. Nous lui administrons de la lutéine extractive : 1 mgr. par mois en six injections, pendant les quinze jours qui précèdent la date d'apparition des troubles. La guérison est complète après le troisième mois, et se maintient depuis plusieurs mois. Sa T.A. oscille autour de 19-13, avec des ascensions jusqu'à 24-15 à l'occasion d'une grippe, ou de fatigues. Lorsqu'on arrête le traitement, les troubles apparaissent environ un mois après.

Conclusions : Cette observation illustre bien l'instabilité cardiovasculaire des ménopausées ; et la sédation que l'on peut obtenir par lutéine à doses moyennes.

VI. — B. A..., 26 ans. Castrée pour annexite il y a huit ans. Vient consulter pour éruption du type urticarien qui apparaît par

poussées, chacune d'elles durant un ou deux jours et disparaissant complètement. Elle a eu 5 poussées pendant ce mois. Tous les appareils sont normaux ; on ne peut pas déterminer de sensibilisation spécifique, et nous nous orientons vers une étiologie endocrine. Elle est frileuse, bouche sèche, bouffées de chaleur ; tous ces signes sont en général peu marqués. Cependant, régulièrement, tous les mois, à la date éventuelle des règles, elle présente pendant cinq jours, en même temps qu'une accentuation de tous les signes, des douleurs lombaires et un gonflement mammaire.

Nous lui administrons 1 mgr. de lutéine extractive par cure mensuelle, en six injections, pendant les quinze jours qui précèdent la date à laquelle surviennent les troubles. Au bout de deux mois, tous les troubles congestifs, les bouffées de chaleur, ainsi que l'urticaire ont disparu. L'amélioration se maintient.

Conclusion : On voit ici des troubles anaphylactiques déclanchés par des perturbations endocrines. Malgré la castration, les troubles sont du type congestif, hyperfolliculinique, survenant d'une façon cyclique. Ils cèdent à la lutéine.

VII. — B..., 37 ans. Hystérectomie pour fibrome il y a quatre ans. Depuis, apparition de migraines, asthénie, vertiges, bouffées de chaleur. Tous ces signes sont peu marqués pendant tout le mois, mais sont intenses à la date éventuelle des règles ; avec à ce moment : gonflement mammaire, douleurs lombaires, et température à 38°. Avant l'intervention il existait chez elle un syndrome du quatorzième jour.

Cœur normal, T.A. 13-8, pouls à 80. R.O.C. normal, image thoracique normale. La lutéine semble indiquée : on prescrit 8 mgr. par mois de lutéine extractive à faire pendant les seize jours qui précèdent l'apparition des troubles. Revue le mois suivant, échec complet. On porte alors la dose à 15 mgr. par mois de lutéine synthétique. Egalement échec.

On essaye alors le corps jaune à faibles doses : 1 mgr. par mois. Les résultats sont aussi décevants.

Il en est de même pour le propionate de testostérone dont nous avons donné 20 mgr. par mois.

La folliculine que nous avons essayée, a exagéré les troubles.

La malade a été perdue de vue.

Conclusion : Echec complet de la thérapeutique hormonale, ce qui nous montre combien d'inconnues il existe dans les indications thérapeutiques de la ménopause.

VIII. — V. M..., 44 ans, consulte pour trouble des règles.

Réglée normalement tous les vingt-quatre jours jusqu'en juillet 1938, pendant chaque fois quatre jours. En août retard de dix jours,

puis règles venant successivement tous les vingt-quatre, puis tous les quarante jours. Depuis fin novembre, la menstruation n'apparaît plus, mais, aux périodes où elle aurait dû se produire, surviennent des bouffées de chaleur, un gonflement mammaire, quelques coliques abdominales, qui peuvent cependant relever d'une légère entérite muco-membraneuse ; quelques leucorrhées à ce moment.

T.A. 13-9. Pouls à 100.

Au point de vue génital, on a diagnostiqué il y a quatre ans, un utérus scléreux et dévié et pratiqué un traitement électrique. Au toucher vaginal en effet, l'utérus est dur, dévié, non fibromateux.

Son passé de règles rapprochées et de phénomènes prémenstruels oriente déjà vers l'hypolutéinie ; actuellement, enfin, elle paraît bien à un stade d'hyperfolliculinie préménopausique et l'on a prescrit : deux injections de 5 mgr. de progestérone, les 15 et 30 du mois.

Cinq jours après la seconde injection sont apparues de véritables règles sans douleurs, ni gonflement des seins.

La malade ne reçoit pas d'autre injection, mais voit survenir dix jours après, une nouvelle menstruation semblable à la première ; surtout elle se sent parfaitement bien au point de vue général.

Depuis, les règles ont disparu, sauf une légère hémorragie, et l'état général se maintient satisfaisant.

Conclusion : Troubles menstruels, et manifestations fonctionnelles de la période prémenstruelle, sans hémorragies, améliorées par la lutéine.

IX. — A..., 46 ans, présente des ménorragies durant six à huit jours, abondantes, avec gonflement des seins.

L'examen élimine l'hypothèse de fibrome.

Administration d'extrait mammaire à raison de 1 gr. 50 par jour en trois prises. L'hémorragie s'arrête le jour même.

Une seconde fois cette malade est amenée à prendre l'extrait mammaire au troisième jour d'une hémorragie utérine très abondante, survenue dix jours après la précédente ; même efficacité.

Conclusion : Action de l'extrait mammaire sur les hémorragies utérines semblable à celle bien connue de la lutéine.

X. — P. G..., 41 ans. Ménopause spontanée. L'aménorrhée, survenue il y a deux ans, a été précédée de ménorragies très marquées.

Dès le début ont apparu des bouffées de chaleur, de la nervosité, des étourdissements, survenant aux périodes éventuelles des règles.

Depuis trois mois s'est installée une hyperthyroïdie manifeste : aspect basedowien, tremblement, amaigrissement de 17 kgr. en trois mois. Pouls à 110, R.O.C. normal, T. A. 19-10,5, petit nodule au niveau de l'isthme du corps thyroïde. M.B. : + 30 %.

Devant l'importance de ce syndrome, on fait uniquement un traitement par l'iode et les sédatifs barbituriques. L'amélioration est rapide; et après deux mois l'augmentation pondérale est de 10 kgr., le pouls stabilisé à 90, la T.A. inchangée.

On essaye alors de maintenir cette amélioration uniquement par une thérapeutique hypophyso-freinatrice. La folliculine à raison de 10 mgr. par mois, bien qu'améliorant les bouffées de chaleur, donne dès le début de son administration de fortes réactions congestives au niveau du tractus génital. Elle est abandonnée.

L'acétate de testostérone est donné aux doses de 50 mgr. par mois en 6 injections. L'échec est complet; et à cause de la suppression de la thérapeutique iodée, on voit les signes de thyrotoxicose réapparaître : Pouls à 112, T.A. 19-10, fatigue, poids cependant stationnaire.

On prescrit alors 6 séances de radiothérapie hypophysaire. Revue immédiatement après la dernière séance, elle est fatiguée, et nullement améliorée : Pouls à 140, T.A. 21-11.

Huit jours plus tard, sans aucun traitement, elle est nettement mieux. Pouls à 90, T.A. 17-10. Elle n'est pas fatiguée et semble bien se porter. Mais la radiothérapie n'a eu aucun effet sur les bouffées de chaleur. L'amélioration se maintient.

Conclusions : Hyperthyroïdie de la ménopause améliorée par la radiothérapie hypophysaire.

L'hypophyso-freination par les hormones a été inefficace.

La thérapeutique dissocie le syndrome : la folliculine améliore uniquement les bouffées de chaleur, et les rayons X uniquement le pouls et la T.A.

XI. — M. M..., 48 ans, ménopause spontanée depuis deux ans, précédée de troubles des règles et de palpitations. Deux mois après son aménorrhée s'installe une hyperthyroïdie manifeste, avec : amaigrissement de 20 kgr. en trois mois, pouls à 112, T.A. 17-7, tremblement, exophtalmie, émotivité, insomnies, diarrhée. D'autre part, tous les mois à la date éventuelle de ses règles, elle a des bouffées de chaleur, avec gonflement mammaire et douleurs lombaires.

A cause de l'intensité de la thyrotoxicose, elle est traitée d'emblée par l'iode et les barbituriques. Amélioration rapide, qui se maintient pendant plusieurs mois.

On essaye alors de l'entretenir par une thérapeutique hypophyso-freinatrice; et la présence des équivalents menstruels fait qu'on administre de la lutéine synthétique : 30 mgr. par mois, à raison de six injections de 5 mgr. les quinze jours qui précèdent l'apparition des troubles, et l'on supprime le traitement iodé.

Après un mois, les équivalents menstruels ont disparu, mais les signes d'hyperthyroïdie ont réapparu. M.B. : + 54 %.

On reprend le traitement iodé qui donne une amélioration.

Conclusion : Echec de l'hypophyso-freination hormonale sur l'hyperthyroïdie.

XII. — Mme G..., 41 ans. Hystérectomie totale en 1934 pour salpingite double. Très vite sont apparus des troubles du caractère, irritabilité, hyperémotivité, des insomnies et des bouffées de chaleur.

Chaque mois elle a reçu régulièrement, sans en éprouver aucune amélioration, 15 injections de folliculine de un dixième de mgr. chacune. C'est au cours même de ce traitement que de nouveaux troubles morphologiques firent leur apparition

Quand nous l'examinons, nous nous trouvons en présence d'une femme à la voix grave et à l'aspect masculin. Pouls à 90, T.A. 18-10. Le corps thyroïde est nettement apparent. Léger tremblement des extrémités ; le nez, les lèvres, le menton se sont épaissis. Les mains et les pieds ont grandi, les doigts sont boudinés. L'accroissement des diamètres crâniens empêche la malade de remettre ses anciens chapeaux.

Le diagnostic s'impose d'état acromégaloïde, mais l'examen oculaire et la radiographie ne décèlent aucune anomalie.

Nous prescrivons des doses massives de benzoate de dihydro-folliculine, 2 mgr. par mois. Dès le premier mois, la voix a repris son timbre normal, le corps thyroïde a fondu, le pouls bat à 72, T.A. 14-8, les doigts se sont affinés, elle peut remettre ses anciens chapeaux et souliers. L'amélioration se maintient depuis plusieurs mois.

Conclusion : Action hypophyso-freinatrice de la folliculinothérapie massive.

XIII. — D..., 45 ans. Castration il y a treize ans. Apparition presque immédiate de bouffées de chaleur et céphalées très intenses. Progressivement il se produit une augmentation pondérale de 10 kgr. Elle se plaint de douleurs aux pieds et aux mains ; celles-ci sont par périodes rouges et chaudes. Lorsque nous voyons la malade, son nez a grossi, elle a été obligée de changer de chapeau, de pointure de chaussures et de gants. L'ensemble rappelle un état acromégaloïde, cependant il n'existe aucun signe de tumeur hypophysaire. T.A. 15-9,5. Pouls à 120. Poids : 86 kgr.

Nous administrons 2 cgr. par mois de folliculine pendant deux mois. Le gonflement et les douleurs aux mains sont améliorés, mais il n'y a pas de modifications morphologiques.

Six séances de radiothérapie hypophysaire sont alors prescrites : L'amélioration est considérable ; et après une nouvelle série de rayons X l'aspect est normal, le poids est tombé à 78 kgr., le pouls à 80.

Conclusion : Hyperhypophysie manifeste améliorée par la radiothérapie. L'hypophyso-freination par la folliculine a échoué, mais elle a cependant amélioré les bouffées de chaleur.

XIV. — M. G..., 50 ans. Ménopause spontanée à 40 ans. Depuis lors, augmentation pondérale de 20 kgr. en sept ans. A l'âge de 47 ans, stabilisation pondérale. Actuellement elle présente : obésité, nervosité, insomnie, bouffées de chaleur fréquentes. Pouls à 80. T.A. 20-13. Poids à 81 kgr. Sans autres troubles.

On prescrit un régime amaigrissant, sans sel et pauvre en hydrates de carbone, et on y associe 1 gr. de théobromine par jour, sans aucun autre traitement.

Revue un mois après, elle a maigri de 7 kgr. et tous les troubles se sont améliorés : la nervosité, les insomnies, l'asthénie ont disparu ; quelques bouffées de chaleur persistent.

Conclusion : Amélioration des troubles de la ménopause, uniquement par une bonne diététique.

XV. — Wa..., 29 ans. Castration à la suite d'une double salpingite il y a dix ans. Elle présente très rapidement : bouffées de chaleur fréquentes, douleurs aux jointures, et céphalalgies.

Au début, les troubles survenaient périodiquement tous les mois, constituant de véritables équivalents menstruels. Depuis une année environ, ils sont continus et ont apparu aussi ; grosse instabilité du pouls qui bat à 115, T.A. 12-8, nervosité, insomnie, sensation de bouche sèche, il existe un signe de Schwostek, le R.O.C. est inversé. Il n'y a pas de signes d'hyperthyroïdie. Il s'agit donc d'une importante sympathicotomie avec spasmophilie.

Nous la traitons par le gluconate de calcium intra-veineux, et la pilocarpine. L'amélioration est rapide : les bouffées de chaleur sont espacées au point de ne plus gêner la patiente, les signes de spasmodicité ont disparu, elle est moins émotive et moins instable de caractère, elle dort mieux. Pouls à 90.

Conclusion : Amélioration obtenue uniquement par une thérapeutique symptomatique.

THÉRAPEUTIQUE DE LA MÉNOPAUSE

I. — THÉRAPEUTIQUE ENDOCRINE

I. Depuis fort longtemps on a pensé soigner les troubles de la ménopause par l'administration de produits hormonaux qui se substitueraient à l'ovaire déficient ou absent. C'est la *thérapeutique substitutive*, la plus facile à concevoir.

II. Tout récemment, l'expérience a montré qu'en administrant des doses beaucoup plus fortes d'hormones on pouvait obtenir de bons résultats dans les cas rebelles aux petites doses de la thérapeutique substitutive. Pour des raisons que nous examinerons, on a pensé qu'avec de telles doses, la sédation était obtenue par « freinage de l'hypersécrétion hypophysaire ».

C'est la thérapeutique *hypophyso-freinatrice* de la ménopause.

Il faudra donc distinguer pour les hormones que nous étudierons une action substitutive, d'une part, et hypophyso-freinatrice de l'autre. Nous étudierons, enfin, l'action des rayons de Röntgen appliqués sur la région hypophysaire.

A. — POUDRE D'OVAIRE.

L'administration de poudre d'ovaire est la façon la plus simple de concevoir la substitution de l'ovaire physiologiquement absent. Cette thérapeutique est abandonnée aujourd'hui :

Elle ne donne que des améliorations légères et passagères.

Le plus souvent elle reste inefficace.

Elle peut même accroître les malaises.

On l'administre par cachets dosés, 0 gr. 50, à raison de deux à trois par jour.

B. — LA FOLLICULINE.

Dans la thérapeutique de la ménopause, la folliculine se place au premier plan.

I. — *Thérapeutique substitutive.*

a) *Son efficacité :*

La folliculine étant la principale hormone sécrétée par l'ovaire, on a pensé que les troubles apparaissant après la disparition de la fonction ovarienne étaient dus à la disparition de la folliculine. Son administration suppléerait donc à cette fonction.

On s'est très rapidement rendu compte de ses effets remarquables sur les manifestations du « retour d'âge ».

Les bouffées de chaleur, les céphalées, les étourdissements, disparaissent presque toujours dès le début du traitement. Les douleurs articulaires et rachidiennes, les acroparesthésies, l'instabilité nerveuse, l'insomnie, l'asthénie sont peut-être moins nettement influencées, et cependant cèdent le plus souvent à la folliculine.

Localement on voit disparaître le prurit vulvaire. Plus tenaces sont les lésions kraurotiques qui nécessitent une posologie plus élevée. Elles constituent pourtant le triomphe de la folliculinothérapie à laquelle aucun autre traitement ne peut être substitué. (Proust, Moricard, Palmer.)

b) *Contre-indications de la folliculinothérapie substitutive :*

1° La folliculine ne doit jamais être employée pour combattre les troubles surtout menstruels qui apparaissent avant l'arrêt définitif des règles.

Physiologiquement on sait qu'à cette phase il y a un excès de folliculine dans l'organisme. Un nouvel apport ne se justifie donc pas.

2° La folliculine ayant des propriétés congestives surtout marquées au niveau du tractus génital, il faudra éviter son utilisation lorsqu'il existe : un fibrome, une mastopathie.

3° Certaines personnes tolèrent mal la folliculine ; chaque administration provoque des douleurs pelviennes et mammaires, ce qui oblige à suspendre le traitement.

4° Enfin il faut savoir qu'à côté des multiples succès de la folliculinothérapie substitutive, il existe : d'une part des échecs complets ; d'autre part, des cas d'aggravation des troubles. Dans ces deux cas il faut savoir abandonner les petites doses et utiliser les fortes doses.

II. — *Thérapeutique hypophyso-freinatrice :*

a) Ses indications :

1° L'expérience nous a appris à connaître les femmes ménopausées que la folliculine à petites doses aggrave en général. On peut utiliser chez elles d'emblée les fortes doses.

a) Ce sont celles qui présentent des troubles survenant par poussées rythmiques rappelant le cycle menstruel,

b) ou d'une façon plus générale, celles chez qui l'on constate une persistance de folliculine dans les urines avec ou sans poussées pseudo-menstruelles.

Dans le premier cas, cet échec thérapeutique tendrait à prouver que ces troubles sont bien en rapport avec des poussées de folliculine. On comprend alors dans les deux cas l'inutilité de la folliculine substitutive, puisqu'elle n'est nullement déficiente.

2° Nous utilisons surtout la folliculine à doses massives lorsqu'au cours de la ménopause apparaissent des syndromes que l'on peut franchement attribuer à une réaction hyperhypophysaire par exemple des signes d'acromégalie, ou des signes rappelant la maladie de Cushing ou le virilisme surrénal. On peut même l'essayer au cours des hyperthyroïdies de la ménopause, quoique nous n'ayons obtenu aucun succès.

3° Enfin, quels que soient les troubles présentés : céphalées, obésité, vagues douleurs, etc..., sans aucun signe indiquant d'emblée les doses bloquantes, lorsqu'on n'obtient pas de sédation par les doses substitutives, il ne faut

pas rejeter la folliculine sans avoir eu recours aux doses fortes, souvent on verra alors disparaître tous les troubles. Si bien qu'on a pu dire que « la presque totalité des échecs sont dus à la prescription de doses insuffisantes » (G. Larocche).

De pareils succès tendent à prouver que la plupart des troubles sont dus à une réaction hyperhypophysaire.

b) *Contre-indications des doses massives*

1° Nous avons vu que les échecs de la folliculine à faibles doses, loin de constituer une contre-indication à l'utilisation des doses massives, en constitue au contraire une indication. Par ailleurs, les contre-indications des doses massives sont les mêmes que celles des petites doses.

2° Est-il dangereux d'utiliser les doses massives de folliculine à cause de son pouvoir cancérigène ?

On sait en effet, depuis les travaux de Cook, Kennaway, Lacassagne, Shokaert, qu'il existe une analogie chimique entre les hormones génitales et les carbures cancérigènes et qu'on a pu cancériser des souris par l'administration de fortes doses de folliculine.

Mais la folliculine n'a qu'une faible action cancérigène; et encore n'a-t-on pu l'obtenir « que sur des souris issues d'une lignée cancérigène » (Lacassagne). Les quantités nécessaires pour obtenir ces effets sur l'animal sont considérables, et chez la femme elles seraient de l'ordre de 10 à 30 millions d'U. R.

Cependant, à cause de ces dangers, il faudra éviter l'utilisation de la folliculine à fortes doses lorsqu'il y a un cancer confirmé ou une suspicion de cancer.

Technique du Traitement par la Folliculine

I. — *Dosages de la folliculine.* — Il existe deux techniques différentes de dosage de la folliculine, avec pour corrolaire, deux unités différentes.

1° Unité biologique : La quantité minima capable de réaliser l'œstrus constitue :

— chez le rat : l'unité rat (U. R.) ;

— chez la souris : l'unité souris (U. S.).

Une unité rat égale cinq unités souris.

2° Unité pondérale : l'unité internationale (U.I.) désigne un poids de $\frac{1}{10.000}$ de mgr de folliculine cristallisée

(Londres, 1932), ou $\frac{1}{10.000}$ de mgr. de benzoate de dihydro-folliculine (S.D.N. 1935).

Une unité internationale représente

$\frac{1}{30}$ d'unité rat.

Il faudra toujours, en se servant d'un produit, voir s'il s'agit de folliculine cristallisée ou de benzoate de dihydro-folliculine.

II. — *Préparations utilisées.* — On utilise surtout actuellement le benzoate de dihydro-folliculine, qui est le produit de l'éthérification de la folliculine cristallisée, beaucoup plus actif qu'elle. Son administration peut être intramusculaire ou parentérale.

a) L'administration par injections nous a semblé être la plus efficace. Ce sont des solutions huileuses de 1 cc. dosées à :

$\frac{1}{10}$ de mgr., soit 1.000 U. I.

1 mgr., soit 10.000 U. I.

5 mgr., soit 50.000 U. I.

b) L'administration parentérale, se fait par des solutions hydro-alcooliques ou des comprimés de dosages faibles et très variables.

III. — *Conduite du traitement folliculinique.* — 1° Si les doses substitutives sont indiquées, on administre en

moyenne une quantité voisine de 1 mgr. par cure mensuelle, pouvant aller de $\frac{1}{10}$ de mgr à 2 mgr. Nous commen-

çons par des doses relativement fortes de 1 ou 2 mgr. par mois, suivant l'intensité des troubles, en une ou deux injections intra-musculaires, à huit jours d'intervalle.

La disparition complète des troubles s'observe en général dès la fin de la première cure. Mais elle peut ne survenir qu'après deux ou trois cures. L'amélioration se maintient entre les dates d'administration du produit. Si les troubles réapparaissent dans ces périodes intercalaires, il faut, soit augmenter la dose, soit la fractionner. Lorsque l'amélioration se maintient pendant plusieurs mois, nous essayons de diminuer progressivement les doses, jusqu'à suppression complète, en surveillant la réapparition des troubles. On peut, dès que la quantité est inférieure à

1 mgr., donner une partie par injections de $\frac{1}{10}$ mgr et le

reste par voie buccale (en se rappelant qu'il faut par cette voie donner en moyenne cinq fois plus de folliculine pour obtenir les mêmes effets).

2° Si les doses hypophyso-freinatrices étaient indiquées, nous administrons en moyenne plus de 5 mgr. par cure mensuelle ; 10, 20 et même 30 mgr.

A la fin de chaque cure mensuelle, nous administrons en plus 1 ou 2 mgr. de lutéine.

Chez les femmes qui ont conservé un cycle pseudo-menstruel, la dose totale sera donnée de préférence pendant les quinze jours qui suivent la fin de la poussée.

3° Les recherches poursuivies en Angleterre sur les corps œstrogènes synthétiques, par Dodds, Cook, Robinson, ont conduit à réaliser une série de corps nouveaux parmi lesquels le *Diethylstilbæstrol*. On a constaté que ce corps, dont la structure ne s'apparente nullement à celle de la folliculine, avait les mêmes effets que cette hormone, mais était plus actif qu'elle par voie buccale. Il doit être admi-

nistré à des doses un peu plus fortes que la folliculine injectable, et ses effets sont moins constants (Moricard).

Il faut savoir que c'est un corps toxique, mal toléré au point de vue digestif.

L'observation V illustre bien son activité hypophysofreinatrice, et sa toxicité.

Il se présente en comprimés de 1 mgr. et de 5 mgr. A petites doses on donne 1 mgr. par jour pendant dix ou quinze jours par mois. A fortes doses on fera prendre 5 mgr., une, deux ou trois fois par semaine, pendant tout le mois.

C. — LA LUTÉINE.

C'est en 1928 que Weicheit prépare l'hormone lutéinique et étudie ses propriétés physiologiques. Clauberg définit l'unité lapine. Enfin en 1935 Bittenandt découvre la formule et en fait la synthèse.

Rappel biologique

La progestine ou lutéine est la seconde hormone de l'ovaire. Elle est sécrétée par le corps jaune. C'est pourquoi elle n'apparaît que d'une façon intermittente à la deuxième moitié du cycle menstruel. Sa sécrétion est constante au cours de la grossesse.

On a voulu attribuer à la lutéine et à la folliculine des actions physiologiques antagonistes. En réalité chacune des deux hormones a une activité propre. Alors que la folliculine épaisit la muqueuse utérine, la lutéine la transforme en déciduale capable de nider l'œuf, etc... Parfois même ces deux hormones sont synergiques. Il en est ainsi dans l'exemple que nous avons donné : la lutéine ne peut agir qu'après intervention de la folliculine.

Un seul antagonisme existe entre ces deux hormones

ovariennes : au cours du cycle menstruel, tout se passe comme si la sécrétion de progestine gênait la sécrétion de folliculine.

Indications thérapeutiques

Physiologiquement, l'emploi de la lutéine à doses moyennes substitutives se justifie par son absence de l'économie au cours de la ménopause, alors que la folliculine, comme nous l'avons vu, peut subsister.

Cliniquement, au cours de la ménopause, on observe parfois, par la lutéine à doses moyennes, une sédation de la plupart des signes. Elle présente même des avantages par rapport à la folliculine : elle n'a pas d'effet congestif ; on ne lui connaît pas d'effet cancérigène.

Mais elle est aussi beaucoup moins active que la folliculine.

Rares sont les femmes qui réagissent mieux à la lutéine. Le plus souvent elles ne sont que partiellement améliorées. Par exemple, les troubles nerveux s'atténuent, mais les bouffées de chaleur persistent ou s'intensifient.

On est donc amené d'une façon générale, à n'utiliser la lutéine que s'il y a une contre-indication à l'usage de la folliculine, ou échec de cette thérapeutique.

1° Dans tous les cas où l'on peut craindre les effets congestifs de la folliculine sur le tractus génital : soit qu'il existe un fibrome, ou une ancienne mastopathie ; soit que chaque administration de folliculine donne lieu à des douleurs lombaires ou mammaires gênantes.

2° Dans les cas où l'on peut craindre les effets cancérigènes de la folliculine : néoplasme en évolution, ou présomption de néoplasme.

3° Dans les cas où la folliculine à petites ou à fortes doses a été inefficace ou a provoqué une aggravation des troubles, nous avons essayé la lutéine qui a souvent eu une action favorable.

4° Nous insistons plus particulièrement sur certaines indications de la lutéine auxquelles nous attachons beaucoup plus d'importance :

a) Au cours des hémorragies apparaissant avant l'arrêt définitif des règles, la lutéine produit des améliorations indiscutables. Physiologiquement, on est en présence à ce stade de la ménopause d'une hyperfolliculinie qui est freinée par l'hormone du corps jaune.

b) Chez les ménopausées présentant des troubles, survenant par poussées pseudo-menstruelles, ou encore celles chez qui l'on trouve une folliculinurie importante, l'expérience nous a conduits, à cause des bons résultats que nous avons obtenus, à utiliser d'emblée la lutéine à doses substitutives au lieu de la folliculine à doses massives. Les observations que nous publions sont très éloquentes et justifient l'opinion des auteurs, qui à la suite de M. Gilbert-Dreyfus pensent que ces troubles sont dus à une poussée de folliculinie.

5° Enfin on sait (Cesa) que les injections fortes et prolongées de folliculine, ont l'inconvénient de prédisposer à la transformation préépithéliomateuse du col utérin. Le corps jaune paraît susceptible de faire régresser ces modifications histologiques.

Mais les échecs de la lutéine à doses substitutives sont nombreux. Soit échecs complets, même lorsque les indications à l'utilisation de la lutéine sont évidentes ; soit amélioration partielle avec conservation de certains troubles, surtout les bouffées de chaleur. De sorte que, lorsque la folliculine n'est pas supportée, et que la lutéine à doses moyennes est insuffisante, on est amené à utiliser de fortes doses de lutéine. On peut se demander, dans quelle mesure, ces doses massives n'agissent pas par hypophyso-freination comme la folliculine.

Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'utilisation de l'hormone du corps jaune. Les seules sont : l'inefficacité du traitement, et surtout l'aggravation des troubles, qui porte souvent sur les bouffées de chaleur.

Technique du traitement par la lutéine

I. — *Dosage de la lutéine.* — Le corps jaune employé en thérapeutique est présenté suivant deux formes de dosages différents.

1° Unité pondérale : 1 mgr. de progestérone est égal à une unité internationale (U.I.).

2° Unité biologique :

a) l'unité lapin est définie par Corner et Allen, comme la quantité minimum de lutéine qui divisée en cinq doses quotidiennes, rend en six jours la muqueuse utérine d'une lapine castrée semblable à celle d'un animal gravide au huitième jour.

b) L'unité Clauberg, inférieure à la précédente, correspond à un demi-milligramme de l'hormone cristallisée.

II. — *Préparations utilisées.* — On s'est d'abord servi du corps jaune lui-même, desséché et pulvérisé ; puis d'une poudre prise sous forme de cachets, comprimés ou granulés, d'une façon tout empirique, sans aucun contrôle ; la dose moyenne étant de 5 à 10 cgr. par jour.

On se sert actuellement de l'hormone lutéinique en solution huileuse : — soit extrait purifié de corps jaune, en solution huileuse :

— soit extrait purifié de corps jaune, en ampoules

1
dosées à — ou à 1 unité lapine.
6

— soit hormone synthétique en ampoules de 1 cc. dosées à 2, 5, ou 10 U.I.

III. — *Conduite du traitement.* — Les petites doses habituelles sont de 1 à 2 mgr. par cure mensuelle, administrées en 6 ou 12 injections réparties d'une façon variable sur tout le mois, ou pendant deux semaines de chaque mois. En cas de troubles persistants avec hyperprolanurie, on donnera des doses fortes de 5 à 10 mgr. par mois.

S'il existe des phénomènes pseudo-menstruels, la dose

habituelle sera injectée à partir du quinzième jour du cycle menstruel.

Au cours des troubles de la période préménopausique, les injections se feront également pendant les quinze jours qui précèdent les règles.

A la fin d'une cure de folliculine supérieure à 2 mgr., la dose de lutéine à administrer est de 1 à 2 mgr.

D. — LES EXTRAITS MAMMAIRES

C'est Bell (1896) semble-t-il qui, le premier, eut l'idée, en s'appuyant sur le rôle joué par la fonction ovarienne sur le développement morphologique des seins, d'utiliser l'opothérapie mammaire dans diverses affections utérines.

Employés depuis avec des fortunes diverses, par de très nombreux auteurs, les extraits mammaires furent reconnus comme doués d'une réaction freinatrice sur les hémorragies utérines ; et Vignes a bien insisté en 1926 sur leur pouvoir antihémorragique.

Rappel biologique

Doit-on voir dans cette action antihémorragique une simple propriété pharmacologique ? Ou sur un plan plus général, considérer cette propriété comme une preuve de l'activité anti-œstrogène des extraits mammaires ? Il semble (Gilbert-Dreyfus, que, dans le cycle menstruel, les extraits mammaires aient une action comparable à celle de la lutéine. Leur activité anti-œstrogène est mise en évidence par leur efficacité dans le traitement des syndromes hyperfolliculiniques (Gilbert-Dreyfus).

Au cours de la ménopause, l'action des extraits mammaires est également assez semblable à celle de l'hormone du corps jaune. Ils ont donc les mêmes indications ; on constate avec l'un comme avec l'autre produit les mêmes échecs.

Une indication majeure, la même que pour la lutéine,

les hémorragies qui précèdent l'arrêt définitif des règles, à la phase hyperfolliculinique. L'observation que nous publions illustre cette action.

Mais l'extrait mammaire présente sur la lutéine certains avantages : Il s'administre par voie buccale ; c'est un produit moins onéreux.

Technique du traitement par les extraits mammaires

L'extrait mammaire est administré par doses de 1 gr. ou 1,50 gr. par jour, en deux ou trois prises.

Au cours des hémorragies de la préménopause, il sera donné jusqu'à cessation du saignement.

Pour combattre les troubles de la ménopause proprement dite, on fera prendre l'extrait mammaire dix, quinze ou vingt jours par mois, ou tout le long du mois, selon les cas.

E. — OPOTHÉRAPIE PAR LES HORMONES MALES.

L'hormone mâle n'a été couramment utilisée en thérapeutique que du jour où Buttnaudt l'a isolée des urines de l'homme sous le nom d'*androstérone*, et surtout depuis que Ruzika en 1934, en a réalisé la synthèse.

Cependant Laqueur, David, Dingemans et Freud en 1935, montrent que la véritable hormone mâle n'est pas l'androstérone, mais le *testostérone* qu'ils isolent, et dont Ruzika, et Buttnaudt font la synthèse la même année.

L'esthérification de la fonction alcool, augmente comme pour la folliculine, l'activité du testostérone. On a ainsi obtenu : l'*acétate* de testostérone, et le *propionate* de testostérone.

Ménopause et hormone mâle

Au cours de la ménopause, les hormones mâles déterminent la régression des principaux symptômes fonction-

nels, tant les signes vaso-moteurs que neuro-végétatifs (Mocquot et Moricard). Son action semble être particulièrement favorable sur l'asthénie des femmes sur le retour d'âge ; et sur le vieillissement précoce, tant moral que physique, qui survient chez certaines femmes castrées, son effet dominant résidant en effet dans la modification de l'état psychique, et dans la production d'un état d'euphorie assez spécial.

De même disparaissent certains troubles urinaires de la castration. Par contre, cette hormone n'aurait aucune action sur les troubles trophiques vaginaux.

Il semble que les résultats obtenus par cette thérapeutique, soient beaucoup plus favorables dans la ménopause naturelle que dans la castration, où l'association de petites doses de folliculine est nécessaire (Desmarests et Mme Capitain).

Au point de vue biologique, on constate dans les urines une diminution des hormones gonadotropes, ce qui tendrait à prouver que le testostérone, comme les hormones féminines, a un effet hypophyso-freinateur.

Contre-indications : Par l'hormone mâle, il faut craindre une évolution vers le virilisme, que les femmes à la ménopause ont tendance à faire spontanément. C'est pourquoi, il faut éviter de la prescrire :

a) chez les femmes qui ont une tendance au virilisme nettement apparente (morphologie pilaire, caractère, voix, musculature).

b) chez des femmes castrées qui ont dépassé l'âge moyen de la ménopause, parce que c'est à ce moment que la tendance au virilisme est la plus marquée (Guy Laroche).

c) chez des femmes castrées très jeunes, dont la morphologie génitale est encore assez malléable pour réagir suivant des incitations hétéro-sexuelles (Guy-Laroche).

Préparations utilisées et technique du traitement

Les deux succédanés du testostérone n'ont pas exactement les mêmes propriétés. L'acétate est un sédatif, il sera donc préféré lorsqu'il existe de la nervosité.

Le propionate est un excitant, il sera préféré lorsqu'il existe de l'asthénie.

L'androstérone est beaucoup moins actif, mais néanmoins efficace.

L'hormone mâle se présente en solutions huileuses, dans des ampoules de 1 cc. titrées soit à 5 mgr., soit à 10 mgr., correspondant respectivement à 250 unités coq et à 500 unités coq.

Les doses habituelles sont variables, en moyenne 20 mgr. par mois sont suffisants. On administre 5 mgr. tous les huit jours (Moricard, Desmarets). Cependant, lorsque les doses moyennes ne produisent pas l'effet voulu, on peut administrer de fortes doses pouvant aller jusqu'à 100 mgr. par mois. On peut se demander, comme pour la lutéine, dans quelle mesure ces doses n'agissent pas par hypophyso-freination.

Les résultats obtenus par l'hormone persistent quatre à cinq semaines après son administration. On (Guy-Laroche) pourrait donc imaginer la possibilité d'établir des doses d'entretien.

Il est souvent avantageux d'associer à l'hormone mâle de la folliculine à petites doses : 4.000 à 5.000 U.I.

F. — THÉRAPÉUTIQUE HYPOPHYSO-FREINATRICE.

Nous avons vu qu'au cours de la ménopause, il existe une hyperactivité hypophysaire ; qu'elle porte surtout sur les gonado-stimulines, mais aussi sur les autres stimulines ; que beaucoup de troubles survenant au cours de la ménopause peuvent être rattachés à cette hyperhypophysie.

De tels faits ont conduit à agir sur l'hypophyse pour en diminuer la sécrétion.

I. — *Méthode indirecte* : Cette méthode découle de nos connaissances actuelles sur les inter-réactions ovariennes et hypophysaires.

La suppression des sécrétions ovariennes détermine une hyperactivité hypophysaire ; l'administration d'hormones génitales doit donc avoir une action freinatrice sur l'hypophyse. En effet, administrées à des doses suffisantes, au cours de la ménopause, les hormones déterminent une baisse de la prolanurie (Jones et Mc Gregor, Guy-Laroche et Bompard, Shokaert et Delrue).

On peut administrer indifféremment de la folliculine, de la lutéine, ou de l'hormone mâle ; cependant la folliculine semble être la plus active.

Nous avons étudié, ailleurs, les indications, les contre-indications et les méthodes d'administration des hormones à fortes doses. Nous n'y reviendrons pas.

II. — *Méthode directe* : L'application de rayons de Röntgen sur la région hypophysaire, provoque une régression des cellules de l'hypophyse. D'autre part on observe par cette méthode une baisse de la prolanurie. Il semble donc que par cette méthode on puisse agir le plus directement sur l'hypophyse.

Indications thérapeutiques

La radiothérapie hypophysaire est une méthode active qui présente cependant certains inconvénients :

a) de petits accidents peuvent survenir : chute des cheveux, érythème.

b) les doses actives sont difficiles à évaluer, et un traitement, s'il n'a pas été efficace dès les premières séances, ne peut pas être poursuivi longtemps.

c) elle doit être pratiquée par un spécialiste, et nécessite un matériel coûteux ; c'est donc une méthode qu'on ne peut appliquer que dans des centres spéciaux.

Pour toutes ces raisons, il faut bien savoir que la radiothérapie hypophysaire, d'une façon générale, ne devient indiquée qu'après échec de l'hormonothérapie à doses massives.

Dans certains cas cependant, elle nous a paru plus efficace que les autres thérapeutiques :

a) Dans les syndromes de la ménopause signant une hyperactivité hypophysaire certaine, sans adénome caractérisé. C'est ainsi qu'en dehors des succès de la folliculinothérapie à fortes doses dont nous rapportons un exemple, lorsque cette thérapeutique échoue, on voit parfois les rayons X produire d'importantes améliorations. L'observation XIII illustre bien ces faits.

b) Au cours des hyperthyroïdies de la ménopause, la radiothérapie hypophysaire a été pratiquée avec succès (Jugenburg, Hars Hubert, Borak). Nous rapportons également un succès de cette thérapeutique (Obs. X).

c) Au cours des troubles de la ménopause tels qu'ils se présentent habituellement en clinique, la sédation est généralement obtenue par les thérapeutiques autres que les rayons X, et l'on aura recours aux rayons X seulement après échec de tous les autres traitements. De bons résultats ont été obtenus (Azaturov).

Technique du traitement

Il faut utiliser d'emblée des doses massives.

La dose totale est en moyenne de 3.000 U.r. Cependant, des doses plus faibles peuvent être efficaces : 2.000 U.r. (Huet).

On administre 500 U.r. à chaque séance, pendant six séances, et par trois points de pénétration différents.

Les effets du traitement peuvent apparaître dès la fin de la sixième séance. Mais souvent il se produit d'abord une aggravation, et cinq à six jours après la fin du traitement survient l'amélioration (Obs. X).

II. — THÉRAPEUTIQUE SYMPTOMATIQUE

Il faut bien savoir que toutes les thérapeutiques endocrines sont complexes, extrêmement onéreuses et parfois même dangereuses.

Ces faits nous ont conduit à avoir souvent recours à une thérapeutique symptomatique.

A. — SÉDATIFS ET CALCIUM

Au cours de la ménopause, ce qui domine le plus fréquemment c'est un état de nervosité, d'anxiété, avec pleurs et insomnies.

Ces troubles seraient dus à une sympathicotonie à laquelle s'associe souvent un certain degré de spasmophilie. En effet, le réflexe oculo-cardiaque est inversé ; le test de Danielopoulo montre un déséquilibre vago-sympathique ; il existe un signe de Schwostek.

De ces faits découlent les indications des sédatifs et de la thérapeutique recalcifiante, qui sont très souvent efficaces, comme le montre l'observation XV.

Technique du traitement : Aux bromures et à la valériane nous préférons les barbituriques, que nous administrons en moyenne à la dose de 0 gr. 05 par jour.

Nous associons fréquemment des antispasmodiques : soit de la pilocarpine, soit de l'extrait de jaborandi.

Le calcium est donné par voie intraveineuse à raison de 1 gr. par jour.

B. — HYGIÈNE ET DIÉTÉTIQUE

On voit souvent, en même temps que la ménopause, s'installer une obésité importante.

Sans partir de considérations physiologiques, nous avons essayé d'améliorer ces patientes, uniquement par le régime amaigrissant.

Nous avons pu constater des succès (Obs. XIV), surtout dans les cas où cette obésité s'accompagnait de troubles fonctionnels légers, tels que, asthénie, dyspnée, douleurs vagues, légère hypertension ; les autres signes étant peu marqués. On peut dans ces cas rattacher les principaux troubles dont se plaint la malade à cette augmentation pondérale.

*
* *

III. — ABSTENTIONS THÉRAPEUTIQUES

Toutes les ménopauses ne doivent pas être traitées.

Tant dans la ménopause spontanée, que chez les femmes castrées, on ne fera aucun traitement si les troubles sont minimes et nullement gênants.

Chez les femmes castrées on n'instituera pas de traitement tout de suite après l'intervention, mais on attendra que les malaises aient apparu, car on risque de les faire survenir beaucoup plus tôt qu'ils ne seraient apparus autrement. On ne sait d'ailleurs pas du tout quelle est la thérapeutique qui serait convenable, et l'on risque de faire suivre pendant longtemps un traitement qui n'est nullement adéquat.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de la ménopause, il faut savoir s'abstenir de toute thérapeutique lorsqu'il n'existe pas de troubles gênants.

II. — Si un traitement hormonal n'était pas indiqué, il faudrait essayer une thérapeutique symptomatique par les sédatifs, une hygiène et une diététique correctes. Elle est moins dangereuse et souvent aussi efficace.

III. — La folliculine est la médication hormonale qui donne les meilleurs résultats au cours de la ménopause.

A) Elle est dans un grand nombre de cas active à des doses substitutives (1 à 2 mgr.).

B) Si les petites doses ne donnent pas d'amélioration, il faut utiliser les fortes doses.

C) Mais sont surtout justifiables de doses massives (1 à 2 cgr.), les femmes qui présentent concomitamment aux manifestations fonctionnelles (nerveuses, vaso-motrices, migraineuses) de la ménopause, des modifications objectives telles qu'obésité, hydrolipomatose, hypertension artérielle avec pléthore ; ou plus rarement, une augmentation de volume des extrémités, altération de la voix et du système pileux ; surtout lorsque ces différents symptômes se groupent en des tableaux qui rappellent le basophilisme hypophysaire ou l'acromégalie.

L'expérience nous a montré qu'en l'absence de tout signe de tumeur pituitaire, on peut obtenir des améliora-

tiions surprenantes et presque immédiates par la folliculine à doses massives.

IV. — La lutéine, en dehors des indications résultant des échecs de la folliculine, a des indications propres que nous avons essayé de préciser.

Il est légitime de rattacher les effets de ce traitement au freinage d'une hypersécrétion réactionnelle, post-ménopausique de l'hypophyse.

A ce titre la folliculinothérapie massive prend place à côté de la radiothérapie hypophysaire.

A) L'une est bien connue : Les hémorragies utérines de la ménopause.

B) Les deux autres sont moins connues :

C'est ainsi que nous avons obtenu des améliorations par la lutéine :

a) quand, après la cessation des règles, il y a persistance « d'équivalents » qui se répètent tous les mois, à date à peu près fixe : nervosité, troubles vaso-moteurs, céphalées, sensation de gonflement général, pesanteur lombaire ou pelvienne, douleur ou tuméfaction mammaire.

b) quand on découvre dans le sang ou les urines, à l'occasion de troubles divers, une quantité notable de folliculine.

V. — La lutéine pourrait être remplacée par les extraits mammaires, qui sont moins onéreux et qui s'administrent par la bouche.

VI. — L'hormone mâle est surtout indiquée lorsque prédomine un état d'asthénie et d'abattement, à cause de l'euphorie qu'elle produit souvent.

Cependant son administration doit être prudente parce qu'elle favorise une tendance au virilisme qui n'est que trop marquée chez les femmes ménopausées.

VII. — Dans un autre ordre d'idées, les améliorations que nous avons obtenues au cours de la ménopause par :

a) Les hormones à fortes doses.

b) Les rayons de Röntgen appliqués sur la région hypophysaire, constituent un argument de plus en faveur de l'origine hypophysaire de la plupart des troubles de la ménopause (surtout les troubles nutritifs et morphologiques).

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : Le Président,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — *Asaturow.* origin. en russe. Abst. in ü. d. ges. Gynäk u. Geburtsh 1936 t. 27, p. 103.
2. — *Azérad.* — Thyroïde, Encyclo. méd.-chir. 1936-38.
3. — *Azérad.* — L'hormone sexuelle mâle. Progrès médical. Mars 1937.
4. — *Azérad et Mme Leconte.* — Glande mammaire. Encyclo. méd.-chir. 1937.
5. — *Barré.* — Le corps jaune en thérapeutique médicale. Thèse Paris 1939.
6. — *Binet.* — Réactions hépato-biliaires de la ménopause. Progrès médical, 15 avril 1936.
7. — *Biruberg et Kurzock.* — Effets du propionate de testostérone sur les femmes castrées. Endocrinology 1938, T. 23, p. 243.
8. — *Borak.* — Traitement de l'hyperthyroïse par les irradiations hypophysaires. Strahlenthera, 1936, p. 53.
9. — *Buttnaudt.* — Soc. de gynéco. et d'obst. de Vienne. Séance de nov. 1936.
10. — *Crainicianu et Jonesco.* — Rev. franç. de gynéco. 1936, t. 29, p. 793.
11. — *Clauberg (Koenigsberg).* — Thérapeutique par le corps jaune. Semană medica, 5 mai 1938.
12. — *Cotte J.* — Traité sur les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson, édit.
13. — *Collins, Thomas et Menville.* — American journal obst. gynec. 1936, t. 31, p. 115.
14. — *Desmarets et Mme Capitain.* — Masthopathies, troubles menstruels et troubles de la ménopause traités par le testostérone. Presse méd., 5 fév. 1938.
15. — *Ehrenfest (St-Louis).* — Revue critique des publications sur la ménopause parues de 1933 à 1936. Am. j. of. gyn. 1937, t. 36, p. 1051.
16. — *Gilbert-Dreyfus.* — La ménopause et son traitement hormonal. Presse méd. 1939, n° 3.
17. — *Gilbert-Dreyfus.* — Opothérapie lutéinique et folliculinothérapie massive (hypophyso-freinatrice) dans certains troubles post-ménopausiques. Monde Méd., août 1938, p. 697.

18. — *Gilbert-Dreyfus, Mathivet et Winphren.* — Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit., Paris, 10 juill. 1936.
19. — *Guy-Laroche.* — La ménopause, étude biologique et théor. hormonale. Semaine des Hôpitaux. Nov.-déc. 1936.
20. — *Guy-Laroche et Bompard.* — Traitement hormonal des troubles de la ménop. et de la castration. Paris Méd., 2 juill. 1938.
21. — *Guy-Laroche, Bompard et Hirsch.* — Europe Méd. Nov. et déc. 1936.
22. — *Guy-Laroche, Simonnet et Bompard.* — Influence du progestérone sur l'élimination urinaire des H. gonadotropes. C. rendus soc. biol. 1937, t. 126, p. 1156.
23. — *Hars Hubert.* — Irradiation de l'hypophyse dans les thyrotoxicoses. Deutsch med. woch, 10 juill. 1936, p. 1135.
24. — *Hawkinson.* — Syndrome de la ménopause. Etude de 1.000 patientes traitées par la folliculine. J. Am. med. Assoc. 1938, t. III.
25. — *Huet.* — Bull. Soc. radio. méd. France, 1933, t. 21, p. 561.
26. — *Huet.* — Radiothér. hypophys. J. méd de Paris, août 1937, t. 57, p. 619.
27. — *Jones et Mc Gregor.* — The Lancet, oct. 1936, p. 974.
28. — *Layani.* — Glandes sexuelles. Encyclo. méd.-chir. 1936.
27. — *Lischwitz.* — Hypophyse. Encyclo. méd.-chir., 1936.
29. — *Lacassagne.* — The Canadian med. assoc. j., n° 37, av. 1937.
30. — *Mavromati.* — Réactions hyperthyroïdiennes au cours de la ménopause. Strasbourg méd., n° 29, oct. 1938.
31. — *Moricard et Saulnier.* — Etude comparative du diéthylstilboestrol et du benzoate d'œstradiol dans la thérapeutique humaine. Ann. d'endocrino., t. 1, n° 2, mars 1939, p. 215.
32. — *Rivoire.* — Acquisitions nouvelles de l'endocrinol. Masson, édit., 1937.
33. — *Sézary et Lenègre.* — Surrénales. Encyclo. méd.-chir., 1936.
34. — *Shokaert.* — Bruxelles méd., n° 34, 21 juin 1936.
36. — *Shokaert et Delrue.* — C. rendus Soc. de biol., 18 juill. 1936.
37. — *Wiesbaden et Kurzock.* — La ménopause, symptômes, étiologie et traitement par œstrogènes. Endocrinology, juill. 1938, t. XXIII.
38. — *Zollinger et Vaughar.* — Tit. de la ménopause, par R. X. New-England, j. méd., 5 août 1937, p. 219.
39. — *Zondek.* — Endocrinologie.
40. — *Zondek.* — Hémorragies utérines traitées par le corps jaune. Lancet, t. 1, p. 504, mars 1939.

